



①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 197 56 677 A 1**

⑤① Int. Cl.<sup>6</sup>:  
**A 61 K 35/78**

②① Aktenzeichen: 197 56 677.4  
②② Anmeldetag: 19. 12. 97  
④③ Offenlegungstag: 24. 6. 99

DE 197 56 677 A 1

⑦① Anmelder:  
Krewel Meuselbach GmbH, 53783 Eitorf, DE

⑦④ Vertreter:  
Patentanwälte von Kreisler, Selting, Werner et col.,  
50667 Köln

⑦② Erfinder:  
Schierstedt, Detlef, Dr., 53783 Eitorf, DE

⑤⑥ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht  
zu ziehende Druckschriften:

DE 44 34 170 C1  
DE 42 01 172 C1  
DE 195 42 331 A1  
DE 44 01 646 A1  
DE 38 32 277 A1  
DE 27 19 581 A1  
US 43 21 263 A1  
EP 08 26 372 A2  
EP 03 34 402 A1

Derwent Abstracts, Ref. 94-216293/26 zu  
SU 1811527-A3;

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

- ⑤④ Arzneipflanzentrockenextrakte
- ⑤⑦ Gegenstand der Erfindung sind peroral applizierbare  
Arzneipflanzentrockenextrakte, wobei die nicht flüchtige  
Phase des Extraktes an einen alkohollöslichen oder mit  
Alkohol mischbaren, wasserlöslichen oder mit Wasser  
mischbaren, bei Raumtemperatur festen Träger in mikro-  
disperser Form und/oder in Form einer halbfesten oder  
festen Lösung gebunden ist, gegebenenfalls neben weite-  
ren Hilfs- und/oder Zusatzstoffen.

DE 197 56 677 A 1

## Beschreibung

Gegenstand der Erfindung sind peroral applizierbare Johanniskrautextrakte und ein Verfahren zur ihrer Herstellung.

Die EP 0 702 957 A betrifft peroral applizierbare Johanniskrautextrakte sowie ein Verfahren zu ihrer Herstellung. Johanniskrautfluidextrakten wird Polyvinylpyrrolidon zugegeben und die Fluidphase bei erhöhter Temperatur und/oder unter Vakuum bis zur Trockne eingeeengt. Hieraus resultiert eine verbesserte Freisetzung der Dianthrone gegenüber Standardpräparaten.

Die EP 0 664 131 A betrifft peroral applizierbare Kava-Fluidextrakte sowie ein Verfahren zu ihrer Herstellung. Kava-Fluidextrakte werden mit einem bei Raumtemperatur festen Träger, ausgewählt aus Polyvinylpyrrolidon, Cellulosederivaten und/oder Stärkederivaten in Kontakt gebracht und der Fluidextrakt bei erhöhter Temperatur und/oder unter Vakuum bis zur Trockne eingeeengt. Hieraus resultiert eine verbesserte Freisetzung der 6 Hauptkavapyrone gegenüber Standardpräparaten.

Die medizinische Wirkung von Trockenextrakten aus Sabalfructus, Passiflora, Agnus castus, Crataegus, Kava, Ginkgo, Brennessel, Mariendistel und/oder Hypericum ist aus dem Stand der Technik bekannt.

Die DE 42 01 172 C1 betrifft Aloe Vera-Extrakt enthaltende Pellets, die durch eine Dispersion des Aloe Vera-Extrakts in einer Matrix, die vorwiegend aus einem Gerüstbildner, nämlich Kollagen, Gelatine, fraktionierter Gelatine, einem Kollagenhydrolysat und/oder einem Gelatinederivat besteht, gebildet werden.

Üblichen, insbesondere im Handel erhältliche Trockenextrakten ist jedoch gemein, daß die Wirkstofffreisetzung, d. h. die Geschwindigkeit und der Grad der Freisetzung der Inhaltsstoffe, bedingt durch den Naturstoffcharakter der Arzneipflanzen, stark von Charge zu Charge variiert. Selbst Wettbewerbsprodukte mit gleichen Extraktdeklarationen weichen oft erheblich voneinander ab. Auch die bekannten Arzneibücher definieren lediglich die Menge der Inhaltsstoffe, aber nicht Eigenschaften, die für eine zuverlässige Therapie mit den Extrakten wünschenswert wären.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht daher darin, Arzneipflanzentrockenextrakte sowohl im Grad als in der Freisetzungsgeschwindigkeit auf hohem Niveau zu standardisieren und somit die Therapiesicherheit zu erhöhen:

In einem ersten Aspekt der vorliegenden Erfindung wird die vorgenannte Aufgabe gelöst durch peroral applizierbare Arzneipflanzentrockenextrakte, wobei die nicht flüchtige Phase des Extraktes an einen alkohollöslichen oder mit Alkohol mischbaren, wasserlöslichen oder mit Wasser mischbaren, bei Raumtemperatur halbfesten oder festen Träger in mikrodisperser Form und/oder in Form einer halbfesten oder festen Lösung gebunden ist, gegebenenfalls neben weiteren Hilfs- und/oder Zusatzstoffen.

Bei den Naturstoffextrakten, die eine Vielzahl von wirksamen Bestandteilen und weiteren Begleitstoffen enthalten, war es nicht zu erwarten, daß ein derart inhomogenes Substanzgemisch eine hohe Löslichkeitsverbesserung in den genannten Trägern und dadurch eine Standardisierung der Freisetzung mit sich bringt.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß durch Lösen der Trägermaterialien in einem Fluidextrakt nach dem Einengen ein Extrakt-Träger-Komplex entsteht, bei dem die wirksamen Bestandteile in mikrodisperser Form und/oder in einer halbfesten oder festen Lösung so gebunden sind, daß die Geschwindigkeit und der Grad der Freisetzung der wirksamen Bestandteile gegebenenfalls durch Vermischen verschiedener Chargen standardisiert werden konnte. Bei der halbfesten oder festen Extraktphase handelt es sich insbe-

sondere um eine Spissum- oder Siccumphase, die die wirksamen Bestandteile enthält.

Die Wirkstofffreisetzung aus festen peroralen Arzneiformen kann beispielsweise nach dem Deutschen Arzneibuch DAB 10 V5.4 bestimmt werden. Bei Messungen der Freisetzung der Extrakte unter Einsatz eines Mediums, das dem Magen-Milieu entspricht, wurde eine gegenüber dem Stand der Technik signifikant verbesserte Freisetzung der wirksamen Bestandteile erreicht.

Im Sinne der vorliegenden Erfindung sind die Arzneipflanzen vorzugsweise ausgewählt aus Extrakten, insbesondere aus Sabalfructus, Passiflora, Agnus castus, Crataegus, Kava, Ginkgo, Brennessel, Mariendistel und/oder Hypericum.

Die alkohollöslichen oder mit Alkohol mischbaren, wasserlöslichen oder mit Wasser mischbaren, bei Raumtemperatur (25°C) halbfesten oder festen Träger sind vorzugsweise ausgewählt aus Stoffen, die dadurch gekennzeichnet sind, daß der Träger ausgewählt ist aus Polyethylenglykolen, insbesondere mit einer Molekularmasse von wenigstens 1000, Polyvinylalkoholen, Polyvidonacetat und/oder Polyvinylpyrrolidon.

Polyvinylalkohol im Sinne der vorliegenden Erfindung weist üblicherweise eine Molmasse von 28000 bis 40000 auf. Polyethylenglykole mit entsprechenden Molmassen von wenigstens 1000, beispielsweise 4000 sind im Handel erhältlich. Die Molmasse bestimmt dabei die Konsistenz bei Raumtemperatur. Polyvinylpyrrolidone sind beispielsweise unter der Bezeichnung "Kollidon" mit unterschiedlicher Molmasse im Handel erhältlich. Gleiches gilt für Polyvidonacetate, die unter der Bezeichnung "Kollidon VA" erhältlich sind.

Wenn im Sinne der vorliegenden Erfindung der Begriff "alkohollöslich" verwendet wird, so ist darunter eine Löslichkeit, gegebenenfalls unter Erwärmen in Methanol, Ethanol oder 2-Propanol zu verstehen. Mit diesen Lösungsmitteln werden häufig Fluidextrakte hergestellt. Daneben ist aber auch die Extraktion mit anderen Lösungsmitteln wie Aceton, Aceton-Wassergemischen oder die Extraktion mit überkritischem Dampf oder Kohlendioxid bekannt. Der Begriff der Löslichkeit ist in verschiedenen Arzneibüchern unterschiedlich definiert. Im Sinne der vorliegenden Erfindung gilt ein Träger als löslich, wenn sich wenigstens 15 Gew.-%, gegebenenfalls unter Erwärmen in dem Lösungsmittel bei Raumtemperatur praktisch vollständig löst.

Mit Hilfe der vorliegenden Erfindung ist es möglich, standardisierte Trockenextrakte mit definierter Freisetzung zur Verfügung zu stellen, bei denen das Gewichtsverhältnis von nichtflüchtiger Extraktphase zu den Trägern vorzugsweise im Bereich von 1 : 10 bis 1 : 0,25, insbesondere 1 : 5 bis 1 : 0,6, besonders bevorzugt 1 : 3 bis 1 : 0,7 beträgt.

Wird das Verhältnis von Extrakt zu Träger zu groß gewählt, so ist die Bindung des Extraktes an Träger nicht ausreichend und damit keine optimale Freisetzung der wirksamen Bestandteile gegeben.

Zur Herstellung von Tabletten, Filmtabletten, Dragees oder Kapseln werden die Arzneipflanzentrockenextrakte oder deren Vorläufer, die Fluidextrakte, gegebenenfalls mit an sich bekannten weiteren Hilfs- und/oder Zusatzstoffen versetzt. So können bei der Herstellung von Tabletten die Hilfs- und/oder Zusatzstoffe vorzugsweise ausgewählt sein aus Bindemitteln, Gleitmitteln, Füllstoffen, Emulgatoren, Netzmitteln, Übergangsmitteln und/oder Sprengmitteln.

Zum Einsatz kommen vorzugsweise Fluidextrakte. Zu diesen wird das Trägermaterial, gegebenenfalls bei erhöhter Temperatur, zugegeben. Bei erhöhter Temperatur und/oder unter Vakuum wird der Fluidextrakt anschließend bis zur Trockne eingeeengt. Fluidextrakte im Sinne der Erfindung

umfassen auch Spissum- oder Trockenextrakte, die nach an sich bekannten Verfahren hergestellt werden und durch geeignete Lösungsmittel wieder ganz oder teilweise gelöst werden.

Das Einengen zur Trockne kann beispielsweise auch durch Sprühtrocknung nach bekannten Verfahren und mit üblichen technischen Geräten, wie Sprühtrocknern oder Wirbelschichtgranulatoren erfolgen.

Die Fluidextrakte können auf einfache Weise dadurch hergestellt werden, daß die Arzneimittelpflanzen oder die entsprechenden Pflanzenteile in einem geeigneten Lösungsmittel extrahiert werden. Vorzugsweise wird das Lösungsmittel ausgewählt aus Aceton, Chloroform, Ethylacetat und C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> Alkoholen, deren Gemischen untereinander und mit Wasser. Besonders bevorzugte Lösungsmittel sind Methanol, Ethanol, und 2-Propanol sowie deren wasserfreie oder wasserhaltigen Gemische und insbesondere Ethanol/Wasser-Gemische. Die Extraktion kann in an sich bekannter Form einer Perkolatation oder einer mehrstufigen Rühr- oder Wirbelextraktion bei Raumtemperatur oder bei erhöhter Temperatur durchgeführt werden. Neben den genannten Lösungsmitteln ist in gleicher Weise auch die Extraktion mit überkritischem Kohlendioxid für die Herstellung der Rohextrakte einsetzbar.

Unter Zusatz des Trägers wird dann gegebenenfalls unter Erhöhung der Temperatur und/oder unter Vakuum das Lösungsmittel des Extraktes abgezogen und bis auf einen festen oder halbfesten Rückstand zur Trockne eingengt.

#### Beispiele

##### Beispiel 1

5 kg Johanniskraut-trockenextrakt (Auszugsmittel Ethanol, Gehalt 0,3% Dianthrone, berechnet als Gesamt-Hypericin), wurden mit 2 kg Polyethylenglykol (MW 4000) gelöst bzw. suspendiert. Nach dem Auflösen des Polyethylenglykols wurde die alkoholische Phase im Vakuum eingeeengt. Es entstand ein halbfester bis fester Rückstand.

Die Zusammensetzung enthielt 300 mg Johanniskraut-trockenextrakt und 200 mg des Polyethylenglykols.

##### Beispiel 2

Analog Beispiel 1 wurde eine Tablette aus 40 mg Gingko-trockenextrakt (1 : 50) und 80 mg des Polyethylenglykols hergestellt.

##### Beispiel 3

Analog Beispiel 1 wurde eine Tablette aus 40 mg Gingko-trockenextrakt (1 : 50) und 110 mg Polyvinylpyrrolidon (Kollidon®25 entsprechend einem K-Wert von 25) hergestellt.

##### Beispiel 4

Analog Beispiel 1 wurde eine Tablette aus 50 mg Passiflora spiss. (4-5 : 1) und 130 mg des Polyethylenglykols hergestellt.

##### Beispiel 5

Analog Beispiel 1 wurde eine Tablette aus 50 mg Passiflora spiss. (4-5 : 1) und 120 mg des Polyvinylpyrrolidons gemäß Beispiel 3 hergestellt.

#### Beispiel 6

Analog Beispiel 1 wurde eine Tablette aus 300 mg Johanniskraut-trockenextrakt und 330 mg des Polyethylenglykols hergestellt.

#### Beispiel 7

Analog Beispiel 1 wurde eine Tablette aus 150 mg Johanniskraut-trockenextrakt und 190 mg Polyvinylalkohol (MW 28000 bis 40000) hergestellt.

#### Beispiel 8

Analog Beispiel 1 wurde eine Tablette aus 80 mg Crataegus-trockenextrakt (4-7 : 1) und 190 mg des Polyvinylpyrrolidons gemäß Beispiel 3 hergestellt.

#### Beispiel 9

Analog Beispiel 1 wurde eine Tablette aus 80 mg Crataegus-trockenextrakt (4-7 : 1) und 100 mg des Polyethylenglykols hergestellt.

#### Beispiel 10

Analog Beispiel 1 wurde eine Tablette aus 4 mg Agnus castus Trockenextrakt und 20 mg des Polyvinylpyrrolidons gemäß Beispiel 3 hergestellt.

#### Beispiel 11

Analog Beispiel 1 wurde eine Tablette aus 320 mg Sabalfructus-Extrakt und 330 mg des Polyethylenglykols hergestellt.

#### Beispiel 12

Analog Beispiel 1 wurde eine Tablette 320 mg Sabalfructus-Extrakts und 370 mg des Polyvinylpyrrolidons gemäß Beispiel 3 hergestellt.

Verfahrensbedingungen zur Ermittlung der Freisetzungsraten:

Entsprechend den Vorschriften des DAB 10 V.5.4 (Wirkstofffreisetzung aus festen peroralen Arzneiformen) wurde unter Einsatz der Blatrührer-Apparatur bei folgenden Bedingungen gearbeitet: 900 ml 0,1 N/HCl, 100 U/min. Freisetzungszeit 45 min. In allen Fällen der Beispiele 1 bis 12 wurden hervorragende Freisetzungsraten in Bezug auf die Geschwindigkeit und den Grad der Freisetzung ermittelt.

#### Patentansprüche

1. Peroral applizierbare Arzneipflanzentrockenextrakte, wobei die nicht flüchtige Phase des Extraktes an einen alkohollöslichen oder mit Alkohol mischbaren, wasserlöslichen oder mit Wasser mischbaren, bei Raumtemperatur festen Träger in mikrodisperser Form und/oder in Form einer halbfesten oder festen Lösung gebunden ist, gegebenenfalls neben weiteren Hilfs- und/oder Zusatzstoffen.
2. Extrakte nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Arzneipflanzen ausgewählt sind aus Sabalfructus, Passiflora, Agnus castus, Crataegus, Kava, Gingko, Brennesselextrakt, Mariendisteleextrakt und/oder Hypericum.
3. Extrakte nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Träger ausgewählt ist aus Polyethylenglykolen,

insbesondere mit einer Molekularmasse von wenigstens 1000, Polyvinylalkoholen, Polyvidonacetat und/oder Polyvinylpyrrolidon.

4. Extrakte nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Gewichtsverhältnis von nicht flüchtigen Extraktbestandteilen zu Träger 1 : 10 bis 1 : 0,25, insbesondere 1 : 5 bis 1 : 0,6, besonders bevorzugt 1 : 3 bis 1 : 0,7 beträgt.

5. Extrakte nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Hilfs- und/oder Zusatzstoffe ausgewählt sind aus Bindemitteln, Gleitmitteln, Füllstoffen, Emulgatoren, Netzmitteln und/oder Sprengmitteln.

6. Extrakte nach einem der Ansprüche 1 bis 5, umfassend Kapseln, Tabletten, insbesondere überzogene Tabletten.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65